

AI

12 **DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

21 Numéro de dépôt: 90400537.8

51 Int. Cl.⁵: **C07D 401/14, A61K 31/415,**
C07D 471/04, C07D 487/04,
C07D 403/14, C07D 405/14,
C07D 513/04, A61K 31/41

22 Date de dépôt: 27.02.90

30 Priorité: 03.03.89 FR 8902833

43 Date de publication de la demande:
 05.09.90 Bulletin 90/36

64 Etats contractants désignés:
 AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Demandeur: **LABORATOIRES UPSA**
 1 bis, rue du Docteur Camille Bru
 F-47000 Agen(FR)

72 Inventeur: **Bru-Magniez, Nicole**
 24-26, avenue Raphael
 F-75016 Paris(FR)
 Inventeur: **Güngör, Timur**
 47, boulevard Solférino

F-92500 Rueil-Malmaison(FR)

Inventeur: **Lacrampe, Jean**

14-16, Allée Saint Cucufa

F-92420 Vaucresson(FR)

Inventeur: **Launay, Michèle**

11, rue Diderot

F-92500 Rueil-Malmaison(FR)

Inventeur: **Teulon, Jean-Marie**

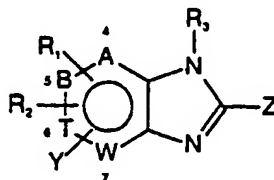
13, avenue Guibert

F-78170 La Celle St Cloud(FR)

74 Mandataire: **Portal, Gérard et al**
 Cabinet Beau de Loménie 55, rue
 d'Amsterdam
 F-75008 Paris(FR)

54 Nouveaux dérivés de benzimidazoles et azabenzimidazoles, leurs procédés de préparation,
 intermédiaires de synthèse, compositions pharmaceutiques les contenant, utiles notamment pour
 le traitement des maladies cardiovasculaires, et les ulcères duodénaux.

57 La présente invention concerne les produits de formule :



FORMULE (I)

EP 0 385 850 A2

et leur formes tautomères dans laquelle :

-Y se trouve en position 4,5,6 ou 7 du noyau benzimidazole ou azabenzimidazole et représente un dérivé de l'imidazole, du benzimidazole, du triazole ou de l'imidazothiazole pouvant être ou non substitué par des groupements tels que :

Halogène, COR₅, OR₅, SR₅, COOR₅ (R₅ étant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur), un radical alkyle inférieur substitué ou non par des groupements halogène, OR₅, SR₅, COOR₅, NHR₅, NHCOR₅.

COR₅, R₅ étant défini comme ci-dessus.

-Z peut représenter un cycle phényle ou pyridyle lié au benzimidazole ou à l'azabenzimidazole directement ou indirectement par l'intermédiaire d'un atome d'azote non substitué ou substitué par un radical alkyle inférieur en particulier l'aniline ou l'aminopyridine. Le cycle phényle ou pyridyle peut être ou non substitué notamment par un ou plusieurs radicaux alkyles inférieurs, un ou plusieurs atomes d'halogènes, un ou plusieurs groupements OR₅, SR₅, SOR₅, NHCOR₅, NHR₅ (R₅ étant défini comme ci-dessus), un hétérocycle de 5 à 10 atomes comportant 1 à 3 hétéroéléments choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre, Z peut encore représenter un groupement OH, SH, SR₅ ou SOR₅, R₅ étant un alkyle inférieur, un alkényle en C₂-C₈, en particulier un allyle ou un alkynyle en C₂-C₈, en particulier un propargyle.

-R₁ et R₂ représentent simultanément ou non l'atome d'hydrogène, l'atome d'halogène ou un groupement CF₃, NO₂, NHR₄, NHCOR₄, OR₄, SR₄ (R₄ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur) ou un alkyle inférieur et peuvent se trouver en position 4,5,6,7 du benzimidazole ou de l'azabenzimidazole.

-R₃ représente l'atome d'hydrogène et peut représenter un radical alkyle inférieur ou un groupement benzyle lorsque Z représente un groupement OH, SH, SR₅ ou SOR₅.

-A, B, T, W peuvent représenter un atome de carbone ou un hétéroélément comme l'azote.

- et les médicaments en contenant.

Nouveaux dérivés de benzimidazoles et d'azabenzimidazoles, leurs procédés de préparation, Inter-médiaire de synthèse, compositions pharmaceutiques les contenant, utiles notamment pour le traitement des maladies cardiovasculaires, et des ulcères duodénaux.

La présente invention concerne en tant que produits nouveaux les dérivés de benzimidazoles et d'azabenzimidazoles de formule générale (I) ci-dessous et leurs formes tautomères, et éventuellement leurs sels d'addition d'acides en particulier les sels d'addition d'acides non toxiques ou pharmacologiquement acceptables. Les composés en question présentent un profil pharmacologique très intéressant dans la mesure où ils sont doués de propriétés cardiotoniques, vasodilatatrices, anti-hypertensives et anti-agrégan-tes plaquettaires. Ils sont donc particulièrement indiqués dans le traitement des maladies cardiovasculaires et en particulier dans le traitement de l'insuffisance cardiaque.

De plus, certains dérivés de l'invention possèdent des propriétés anti-ulcères. Ils sont donc revendiqués également pour cette activité et leur utilisation dans le traitement des ulcères gastroduodénaux.

La présente invention concerne également le procédé de préparation des dits produits et leurs applications en thérapeutique. Elle concerne en outre les composés intermédiaires nouveaux permettant la synthèse des dits produits.

On connaît par le document US-A-3 336 192 (GB 1,085,634) des dérivés de benzazoles à activité anthelminthique, substitués en position 5 (6) et éventuellement en position 2. Les substituants en position 5 ou 6 sont en général des radicaux hétéroaromatiques, en particulier imidazolyle, thiazolyle, isothiazolyle, 1,2,5-thiadiazolyle, pyrrole, furyle et thiényle. Le substituant en position 2 est un noyau hétéroaromatique penta ou hexagonal contenant de 1 à 3 hétéroatomes choisis parmi l'oxygène le soufre et/ou l'azote. Parmi les radicaux contenant l'azote sont cités le radical pyrrole ou pyridyle, pour ceux contenant de l'oxygène, le radical furyle et pour ceux contenant le soufre, le radical thiényle. Les substituants préférés sont les groupes thiazolyle, isothiazolyle et thiadiazolyle.

Les combinaisons de substituants effectivement décrites concernent principalement des couples thiazole et isothiazole.

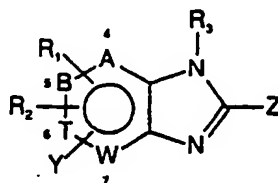
Les composés les plus proches de l'invention sont respectivement le 2-(4'-thiazolyl)-5 (6)-(1'-imidazolyl) benzimidazole et le 1-acétyl-2-(3'-pyridyl)-5-(4'-1,2,5-thiadiazolyl) benzimidazole.

Les composés de l'invention les plus proches diffèrent radicalement de ceux décrits dans ce document en ce qu'ils présentent obligatoirement un substituant 2-phényle ou pyridyle combiné avec, en position 5 ou 6, un imidazolyle, alors que le document précité ne précise pas cette combinaison particulière, mais au contraire suggère des combinaisons préférées thiazolyle, isothiazolyle ou thiadiazolyle.

Or, il a été découvert par l'invention, que la combinaison précise 2-phényle ou 2-pyridyle-5 (6)-imidazole, ainsi que d'autres, procurent une activité pharmaceutique inattendue, notamment pour le traitement des maladies cardiovasculaires et des ulcères duodénaux.

D'autre part, il a également pu être observé qu'une substitution du benzimidazole, par un groupe alkyle inférieur en particulier un méthyle, en position 6 ou 7, conduisait à des dérivés particulièrement actifs par voie orale ou parentérale.

Ainsi, l'invention fournit de nouveaux dérivés de benzimidazole et d'azabenzimidazoles caractérisés en ce qu'ils répondent à la formule générale (I) :



FORMULE (I)

dans laquelle :

-Y se trouve en position 4,5,6 ou 7 du noyau benzimidazole ou azabenzimidazole et représente un dérivé de l'imidazole, du benzimidazole, du triazole ou de l'imidazothiazole pouvant être ou non substitué par des groupements tels que :

halogène, COR₅, OR₅, SR₅, COOR₅ (R₅ étant un atome d'hydrogène, un radical alkyle inférieur), un radical alkyle inférieur substitué ou non par des groupements halogène, OR₅, SR₅, COOR₅, NNR₅, NHCOR₅, COR₅, R₅ étant défini comme ci-dessus.

-Z peut représenter un cycle phényle ou pyridyle lié au benzimidazole ou à l'azabenzimidazole directement ou indirectement par l'intermédiaire d'un atome d'azote non substitué ou substitué par un radical alkyle inférieur en particulier l'aniline ou l'aminopyridine. Le cycle phényle ou pyridyle peut être ou non substitué notamment par un ou plusieurs radicaux alkyles inférieurs, un ou plusieurs atomes d'halogènes, un ou plusieurs groupements OR₅, SR₅, SOR₅, NHCOR₅, NHR₅ (R₅ étant défini comme ci-dessus), un hétérocycle de 5 à 10 atomes comportant 1 à 3 hétéroéléments choisis parmi l'azote, l'oxygène ou le soufre,

Z peut encore représenter un groupement OH, SH, SR₆ ou SOR₆, R₆ étant un alkyle inférieur, un alkényle en C₂-C₈, en particulier un allyle ou un alkynyle en C₂-C₈, en particulier un propargyle.

-R₁ et R₂ représentent simultanément ou non l'atome d'hydrogène, l'atome d'halogène ou un groupement CF₃, NO₂, NHR₄, NHCOR₄, OR₄, SR₄ (R₄ représentant un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur) ou un alkyle inférieur et peuvent se trouver en position 4,5,6,7 du benzimidazole ou de l'azabenzimidazole.

-R₃ représente l'atome d'hydrogène et peut représenter un radical alkyle inférieur ou un groupement benzyle lorsque 2 représente un groupement OH, SH, SR₆ ou SOR₆.

-A, B, T, W peuvent représenter un atome de carbone ou un hétéro élément comme l'azote.

Dans la description et les revendications on entend par radical alkyle inférieur une chaîne de 1 à 6 atomes de carbone linéaire ou ramifiée ou cyclique en C₃-C₆.

Dans la description et les revendications, on entend par halogène un atome de chlore, de brome, d'iode ou de fluor, de préférence un atome de chlore.

Le nombre total d'atomes de carbone du groupement Z comprenant le cycle phényle ou pyridyle peut être compris entre 5 et 20.

Selon une variante de réalisation particulière, Y est l'imidazole.

Selon une autre variante, Z est la pyridine en particulier le radical pyridyl-4.

Selon encore une autre variante, Z est l'amine pyridine et en particulier l'amine-4 pyridine.

Selon encore une autre variante de réalisation de l'invention, Z est le groupement OH.

Selon encore une autre variante de réalisation, Z est le groupement SH.

Selon un mode de réalisation particulier, R₁ est l'atome d'hydrogène.

Selon un autre mode de réalisation particulier, R₁ est un radical alkyle inférieur en particulier un méthyle, et de préférence en position 6 ou 7.

Selon encore une autre variante de réalisation, R₁ est l'atome de chlore.

Selon une variante de réalisation, R₁ est le groupement trifluorométhyle

Selon un mode de réalisation particulier, R₂ est l'atome d'hydrogène.

Selon un autre mode de réalisation particulier, R₂ est un radical alkyle inférieur et en particulier un méthyle de préférence en position 7 ou 6.

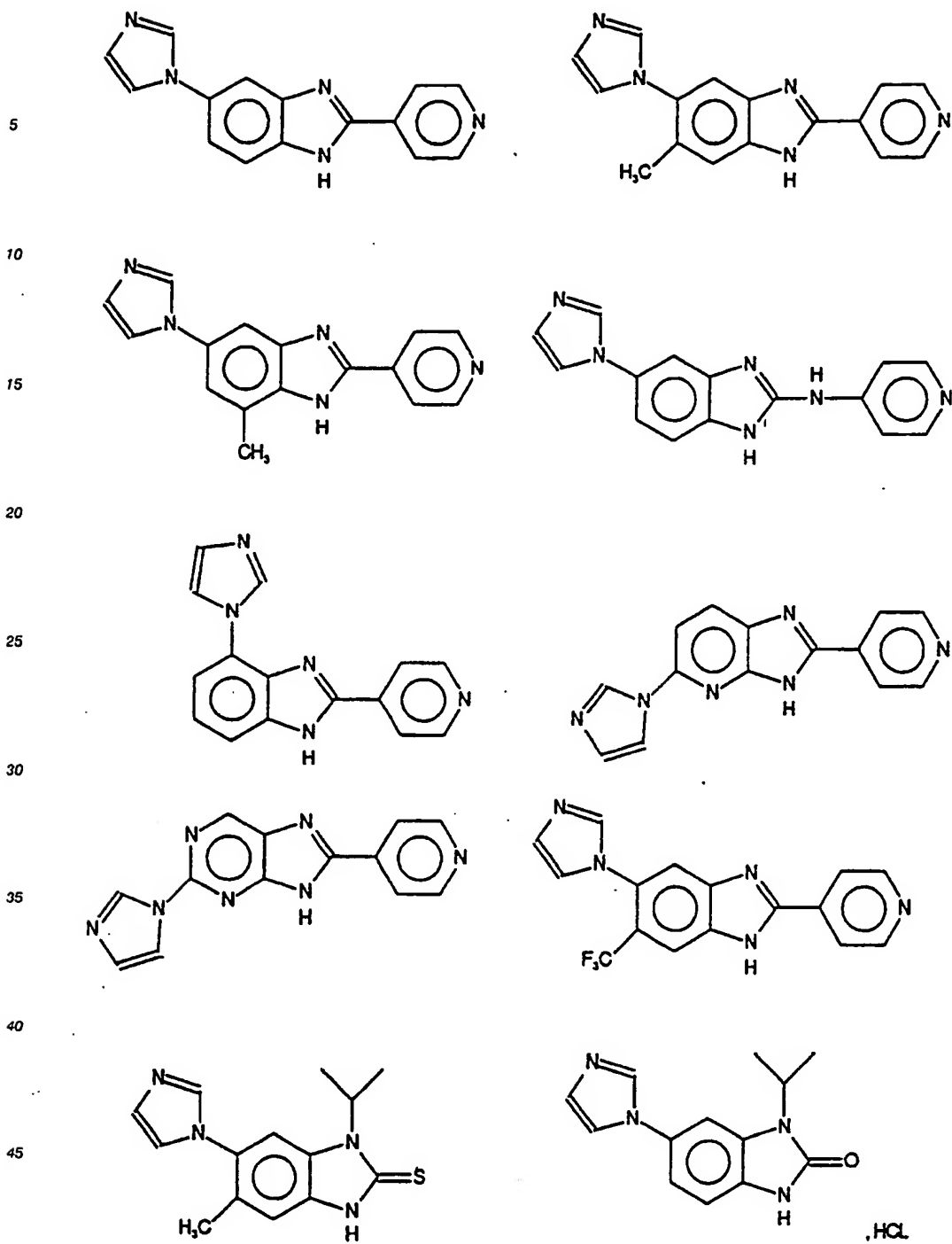
Selon encore une autre variante de réalisation, R₃ est le radical isopropyle lorsque Z est le groupement OH ou SH.

Selon une variante, W est l'atome d'azote.

Selon une autre variante, B et W sont des atomes d'azote.

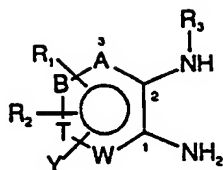
Selon une autre variante de réalisation, R₁ est un radical alkyle inférieur, en particulier le méthyle, en position 7, R₂ l'atome d'hydrogène, Y est un radical imidazolyle et Z est un radical pyridyl-4.

Des composés de l'invention particulièrement préférés sont ceux qui sont choisis parmi les produits de formule :



Selon l'invention les dérivés de formule (I) où Y représente un dérivé de l'imidazole, du triazole ou du benzimidazole peuvent être préparés selon les schémas suivants :

A partir des dérivés de formule (II)



FORMULE (II)

dans laquelle A,B,T,W,R₁,R₂,R₃,Y sont définis comme ci-dessus

- par action de l'urée, de la thiourée ou du sulfure de carbone pour les dérivés où Z représente le groupement OH ou SH, dans un solvant organique ou sans solvant à une température comprise entre 40 et 200 °C.

Pour obtenir les composés où Z représente le groupement S-R₆, R₆ étant défini comme ci-dessus, on fera réagir le dérivé où Z représente le groupement SH avec un composé halogéné de formule X-R₆, X étant un halogène et R₆ défini comme ci-dessus dans un solvant organique tel qu'un alcool ou le diméthylformamide en milieu basique à une température comprise entre 20 et 150 °C.

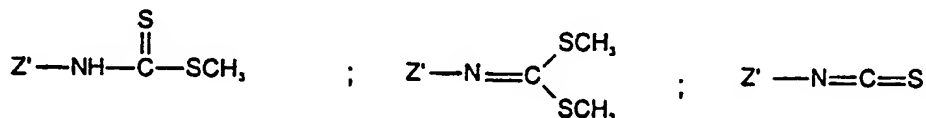
Les dérivés où Z représente -SOR₆, R₆ étant défini comme ci-dessus, seront obtenus par oxydation à l'aide d'un péroxyde; par exemple l'acide métachloroperbenzoïque, des dérivés où Z est SR₆ dans un solvant organique tel que le chloroforme ou le dichlorométhane à des températures comprises entre -5 et 25 °C.

-dans le cas où Z représente un cycle phényle ou pyridyle, on pourra :

. soit chauffer les composés de formule (II) dans lesquels R₃ est l'atome d'hydrogène dans un solvant organique tel qu'un alcool avec un aldéhyde de formule Z-CHO, Z étant un cycle phényle ou pyridyle et le dérivé obtenu subira une oxydation par traitement thermique entre 150 et 200 °C dans le nitrobenzène.

. soit former le benzimidazole par les méthodes classiques avec les chlorures d'acides Z-COCl, les acides Z-COOH ou les nitriles Z-CN dans lesquels Z est un cycle phényle ou pyridyle selon la référence : J.B. WRIGHT Chem. Rev. 1951, 48, 397

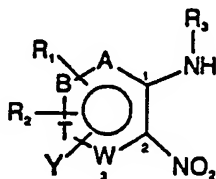
-dans le cas où Z représente une aniline ou une amino pyridine, les dérivés de formule (II) dans lesquels R₃ est l'atome d'hydrogène seront mis en réaction avec des composés de formules :



dans lesquels Z' est un cycle phényle ou pyridyle, selon la méthode décrite dans les références : A. MOHSEN et coll. Synthesis 1977, 864 F. MERCHAN et coll. Synthesis 1982, 482.

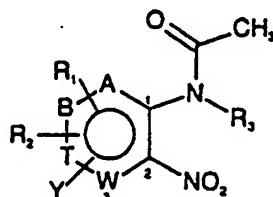
Pour avoir sur le noyau phényle ou pyridyle un groupement -SOCH₃ on opérera comme précédemment l'oxydation du dérivé substitué par un groupement -SCH₃ à l'aide d'un péroxyde, par exemple l'acide métachloroperbenzoïque dans un solvant tel que le chloroforme ou le dichlorométhane à une température comprise entre -50 °C et 50 °C.

Les composés de formule (II) pourront être obtenus par hydrogénation en présence de catalyseur tel que le nickel de Raney ou par une réduction connue Fe/HCl de nitro amines de formule (III) :



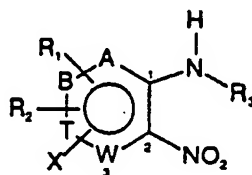
FORMULE (III)

dans laquelle A,B,T,W,R₁,R₂,R₃,Y sont définis comme ci-dessus. Les composés de formule (III) peuvent être obtenus par simple désacétylation de composés de formule (IV)

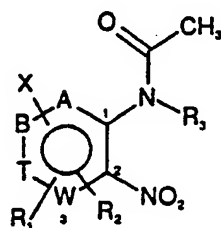


FORMULE (IV)

Les composés de formule (III) et (IV) pour lesquels Y représente un dérivé de l'imidazole, du triazole ou du benzimidazole peuvent être obtenus par action d'un dérivé de l'imidazole (ou de son sel de sodium), du triazole (ou de son sel de sodium), du benzimidazole (ou de son sel de sodium) ou du sel de sodium de l'imidazolone, dans un solvant organique tel que le diméthylformamide ou directement sans solvant par chauffage à une température comprise entre 80 et 200 °C, sur des dérivés de formule (V) ou (VI).



FORMULE (V)

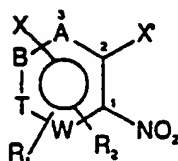


FORMULE (VI)

dans lesquelles A,B,T,W,R₁,R₂,R₃, sont définis comme ci-dessus et X représente l'atome d'halogène.

Les composés de formule (V) pourront être obtenus :

- soit par désacétylation de composés de formule (VI)
- soit par action d'amines de formule R₃NH₂, R₃ étant défini comme ci-dessus, sur des dérivés de formule (VII) sans solvant ou dans un solvant organique tel que l'eau ou l'alcool, à pression atmosphérique ou sous pression, à une température comprise entre 25 et 200 °C.



FORMULE (VII)

dans laquelle A,B,T,W,R₁,R₂ sont définis comme ci-dessus, X et X' représentent un atome d'halogène.

Dans le cas où R₂ est un hydrogène, les composés de formule (V) peuvent également être obtenus soit par dégradation d'Hofmann des amides [E.S. Wallis ; J.F. Lane ; Organic Reaction 3,267 (1949)] soit par réduction partielle des composés dinitro correspondants (B.M. Wepster et P.E. Verkade Recueil des travaux chimiques des Pays Bas 1949 Vol. 68 P.105).

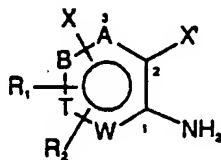
Les composés de formule (VI) pourront être obtenus par nitration selon des méthodes connues en soi de dérivés de l'acétamide correspondant qui sont commerciaux ou qui peuvent eux mêmes être préparés à partir de dérivés de composés aminés commerciaux par action de l'anhydride acétique ou du chlorure d'acétyle selon des méthodes connues en soi.

Les composés de formule (VII) pourront être obtenus :

-par simple nitration selon les méthodes connues en soi de dérivés commerciaux,

-à partir des amines de formule (VIII) où A,B,T,W,R₁,R₂ sont définis comme ci-dessus, X et X' représentant un atome d'halogène

soit par oxydation avec un agent oxydant comme l'eau oxygénée, soit par l'intermédiaire de fluoroborates de diazonium grâce à des méthodes décrites en soi (Vogel A.I. Third Edition P. 595)



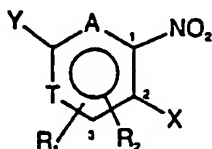
FORMULE (VIII)

Les composés (VIII) peuvent être obtenus par halogénéation des amines aromatiques selon des méthodes connues en soi à partir des composés commerciaux ou décrits dans la littérature.

Les composés de formule (I) pour lesquels Y représente des dérivés de l'imidazothiazole peuvent être obtenus :

a) par les voies décrites précédemment, à partir de dérivés de formule (II) où A,T,R₁,R₂,R₃ sont définis comme ci-dessus et où Y représente un dérivé de l'imidazothiazole.

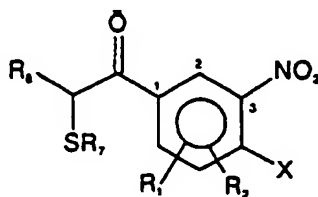
Dans ce cas les composés de formule (II) peuvent être obtenus à partir de dérivés de formule (IX) où Y est un dérivé de l'imidazothiazole, R₁ et R₂ représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle inférieur, X est un halogène et A,T sont des atomes de carbone.



FORMULE (IX)

Ces composés de formule (IX) peuvent être obtenus par cyclisation intramoléculaire de produits de formule (X) dans laquelle R₁, R₂, R₃ sont des atomes d'hydrogène ou des radicaux alkyles inférieurs, X est un atome d'halogène et R₇ est un dérivé de l'imidazole, dans des solvants organiques tels que toluène.

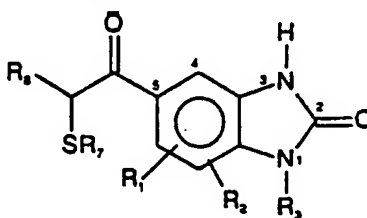
xylène, DMF ou N-méthyl pyrrolidone par exemple, en présence ou non d'acide paratoluène sulfonique, ou dans du PPA, à des températures allant de 25 à 180 °C.



FORMULE (X)

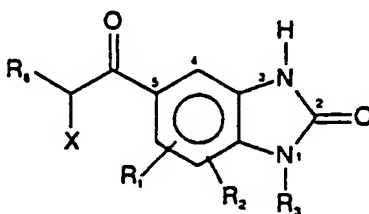
Les composés de formule (X) sont obtenus à partir d'halogénoalkyl (halogéno nitro phényl) cétones substituées ou non sur le phényl et préparées selon des méthodes décrites dans la littérature, (Beil. 7,285) par réaction avec des composés mercaptoimidazoles selon des méthodes connues (Beil. 23,353).

b) par cyclisation intramoléculaire dans des conditions décrites précédemment (dans le PPA par exemple) de composés de formule (XI), dans laquelle R1, R2, R3, R7, R8 sont définis comme ci-dessus,



FORMULE (XI)

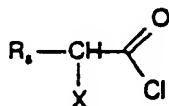
Ces composés de formule (XI) sont préparés par action de dérivés de mercapto-2 imidazoles sur des composés de formule (XII) selon des méthodes connues citées précédemment :



FORMULE (XII)

dans laquelle R1, R2, R3, R8 sont définis comme ci-dessus et X est un atome d'halogène.

Les composés de formule (XII) sont obtenus par réaction classique de Friedel et Crafts entre des benzimidazoles diversement substitués ou non, et des chlorures d'acides halogénés



R8 et X étant définis comme ci-dessus en présence d'acides de Lewis, dans des solvants comme le sulfure de carbone ou le dichlorométhane.

Des sels d'addition d'acides de certains composés de formule (I) peuvent s'obtenir par réaction de ces composés avec un acide minéral ou organique suivant une méthode connue en soi. On utilisera avantageu-

sement les sels d'addition d'acides pharmacologiquement acceptables non toxiques.

Parmi les acides utilisables à cet effet, on citera les acides chlorhydrique, bromhydrique, sulfurique, phosphorique, 4-toluène sulfonique, méthane sulfonique, cyclohexyl sulfamique, oxalique, succinique, formique, fumarique, maléique, citrique, aspartique, cinnamique, lactique, glutamique, N-acétylaspartique, N-acétyl glutamique, ascorbique, malique, benzoïque, nicotinique et acétique.

Les nouveaux composés selon l'invention possèdent des propriétés pharmacologiques remarquables et peuvent être utilisés en thérapeutique pour le traitement des maladies cardiovasculaires et en particulier dans le traitement de l'insuffisance cardiaque puisqu'ils possèdent des propriétés cardiotoniques, vasodilatatrices, anti-hypertensives et anti-agrégantes plaquettaires.

De plus, comme il a été signalé précédemment les composés de l'invention peuvent présenter des propriétés anti-ulcères et anti-sécrétoires et pourront donc être utiles dans le traitement des ulcères gastroduodénaux.

Ainsi, l'invention couvre également une composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend une quantité pharmaceutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I), tel que précédemment défini, ainsi que ses sels d'addition d'acides pharmacologiquement acceptables, éventuellement incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

Selon une variante de réalisation, cette composition pharmaceutique présente une activité cardiovasculaire, cardiotonique, vasodilatatrice, anti-hypertensive et anti-agrégante plaquettaire.

Selon une autre variante de réalisation, cette composition pharmaceutique présente une activité anti-sécrétoire et anti-ulcère.

En thérapeutique humaine et animale, les composés de formule (I) et leurs sels d'addition d'acides non toxiques peuvent être administrés seuls ou en association avec un excipient physiologiquement acceptable sous une forme quelconque, en particulier sous forme de gélules et de comprimés par voie orale ou sous forme de soluté injectable par voie parentérale.

Comme il ressortira clairement des essais de pharmacologie donnés en fin de description, les composés selon l'invention peuvent être administrés en thérapeutique humaine dans les indications précitées par voie orale sous forme de comprimés ou de gélules dosée de 150 à 500 mg ou par voie parentérale sous forme de préparations injectables dosées de 30 à 200 mg en une ou deux prises unitaires journalières pour un adulte de poids moyen 60 à 70 kg.

En thérapeutique animale la dose journalière utilisable devrait habituellement se situer entre 3 et 30 mg par kg.

L'invention concerne encore un procédé de préparation d'une composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'on incorpore une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I), tel que précédemment défini, ainsi qu'éventuellement ses sels d'addition d'acides pharmacologiquement acceptables, dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

Selon une variante de réalisation, ce procédé de préparation concerne la préparation d'une composition pharmaceutique à activité cardiovasculaire, cardiotonique, vasodilatatrice, anti-hypertensive et anti-agrégante plaquettaire ou anti-sécrétoire ou anti-ulcère.

Selon une autre variante de réalisation de ce procédé, on prépare la composition pharmaceutique sous forme de gélules ou de comprimés administrables par voie orale ou sous forme de solutés injectables par voie parentérale.

Ces comprimés ou gélules peuvent être avantageusement dosés de 150 à 500 mg et les préparations injectables peuvent être dosées de 30 à 200 mg.

Selon encore un autre aspect, l'invention fournit un procédé de traitement thérapeutique, caractérisé en ce qu'on administre à un mammifère comprenant un animal ou un être humain une quantité thérapeutiquement efficace d'au moins un composé de formule (I), tel que précédemment défini ou éventuellement un de ses sels d'addition d'acides pharmacologiquement acceptables, éventuellement incorporé dans un excipient, véhicule ou support pharmaceutiquement acceptable.

Selon une variante de réalisation de ce procédé de traitement, on administre, en thérapeutique humaine, une dose journalière comprise entre 150 et 1000 mg sous forme de comprimés ou de gélules, ou une dose journalière de 30 à 400 mg par voie parentérale pour un être humain pesant entre 60 à 70 kg.

Selon une autre variante, en thérapeutique animale, on administre une dose journalière comprise entre 3 et 30 mg par kg.

Selon encore une variante de réalisation de l'invention, on réalise le traitement d'une maladie cardiovasculaire ou d'insuffisance cardiaque ou de l'hypertension ou encore un traitement anti-agrégant plaquettaire ou encore un traitement anti-sécrétoire ou encore un traitement anti-ulcère, notamment anti-ulcère duodénal.

D'autres caractéristiques et avantages de l'invention seront mieux compris à la lecture qui va suivre de

quelques exemples de préparation nullement limitatifs, mais donnés à titre d'illustration.

Exemple 1 Nitro-2 chloro-3 aniline

5

Formule (V) $A=B=T=W=C$, $R_1=R_2=R_3=H$, $X=3-Cl$

10 Dans une solution de 350 cm³ d'eau et 33,6g de KOH on ajoute 11,5 cm³ de brome. Puis en une fois on introduit 40,1g de nitro-2 chloro-3 benzamide obtenu par condensation d'ammoniaque sur le chlorure d'acide correspondant.

Laisser le mélange sous agitation pendant 45 mn. Filtrer l'insoluble pour avoir une solution limpide.

Ajouter le filtrat en une fois dans une solution de 44,8g de KOH dans 100 cm³ d'eau. Chauffer l'ensemble à 70-75 °C pendant 45 mn puis revenir à la température ambiante. Filtrer le précipité marron, 15 laver à l'eau puis au pentane. Sécher et purifier par chromatographie sur gel de silice pour obtenir 10,5g de nitro-2 chloro-3 aniline.

Point de fusion : 110 °C.

20 Exemple 2 Dichloro-2,4 éthyl-6 aniline

Formule (VIII) $A=B=T=W=C$, $R_1=H$, $R_2=6-Et$, $X=4-Cl$, $X'=2-Cl$

25 Une solution de 483 ml d'éthanol à 95%, 483 ml d'acide chlorhydrique concentré et 81g de dichloro-2,4 éthyl-6 acétanilide (point de fusion : 146-148 °C) obtenu à partir de éthyl-2 aniline selon la méthode décrite dans J. Am. Chem. Soc. (1950) p. 2454-7, est portée au reflux pendant 14h. Concentrer puis neutraliser avec une solution de soude. Extraire à l'acétate d'éthyle, laver les phases organiques à l'eau. Après évaporation du solvant l'huile marron obtenue est purifiée par distillation pour donner 60g de dichloro-2,4 30 éthyl-6 aniline.

Point d'ébullition : 135-145 °C sous 20 mm de mercure.

Exemple 3 Dichloro-3,5 nitro-2 toluène

35

Formule (VII) $A=B=T=W=C$, $R_1=H$, $R_2=6-CH_3$, $X=4-Cl$, $X'=2-Cl$

Placer 21,6g de dichloro-2,4 méthyl-6 aniline [J. Am. Chem. Soc. (1950) p. 2454-7] dans 32 ml de HCl 40 concentré et 32 ml d'eau. Agiter à 50-60 °C pendant 30 mn puis refroidir à 5 °C et introduire goutte à goutte une solution de 9g de Na NO₂ dans 20 cm³ d'eau de sorte que la température soit comprise entre 5 et 7 °C. Puis agiter 1h à 5 °C avant d'introduire goutte à goutte et à 5 °C une solution de 20g de Na BF₄ dans 40 cm³ d'eau. Filtrer le précipité blanc formé, laver à l'eau froide puis à l'isopropanol pour obtenir 28,5g de fluoroborate de diazonium correspondant.

45 Point de fusion ~ 200 °C.

Le sel ainsi préparé est ensuite ajouté lentement dans 300 cm³ d'eau contenant 100g de Na NO₂ et 20g de poudre de cuivre préparé fraîchement à partir de Cu SO₄/Zn par la méthode classique décrite dans la littérature. Filtrer le cuivre lorsque le dégagement d'azote s'arrête. Extraire le filtrat à l'éther, sécher, concentrer sous vide pour obtenir une huile rouge purifiée par distillation sous azote pour donner 14g de 50 dichloro-3,5 nitro-2 toluène.

Température d'ébullition : 142-150 °C sous 24 mm de Hg.

Point de fusion : 68 °C

55 Exemple 4 Dichloro-2,4 éthyl-6 nitro benzène

Formule (VII) $A=B=T=W=C$, $R_1=H$, $R_2=6-éthyl$, $X=4-Cl$, $X'=2-Cl$

112g de dichloro-2,4 éthyl-6 aniline préparée selon l'exemple 2 sont traités comme à l'exemple 3 pour donner 35g de dichloro 2,4 éthyl-6 nitro benzène.
Point d'ébullition 135-140° C sous 20 mm de mercure.

5

Exemple 5 Dichloro-2,4 diméthyl-5,6 nitro benzène

Formule (VII) $A=B=T=W=C$, $R_1=5-CH_3$, $R_2=6-CH_3$, $X=4-Cl$, $X'=2-Cl$

10

113,2g de dichloro-2,4 diméthyl-5,6 aniline préparée selon J. Chem. Soc. (1934) p 283-7, sont traités comme à l'exemple 3 pour donner après distillation 46g de dichloro-2,4 diméthyl-5,6 nitro benzène.
Point d'ébullition 138-152° C sous 6 mm de mercure.
Point de fusion : 72° C.

15

Exemple 6 Trichloro-2,4,5 méthyl-6 nitro benzène

20

Formule (VII) $A=B=T=W=C$, $R_1=5-Cl$, $R_2=6-CH_3$, $X=4-Cl$, $X'=2-Cl$

149,8g de trichloro-2,4,5 méthyl-6 aniline préparée selon J. Org. Chem. (1951) p. 328-33 sont traités selon l'exemple 3 pour donner après distillation sous azote 81,2g de trichloro-2,4,5 méthyl-6 nitro benzène.
Point d'ébullition : 124-132° C sous 6 mm de mercure
Point de fusion : 66° C.

25

Exemple 7 Dichloro-2,4 méthyl-5 nitro benzène

30

Formule (VII) $A=B=T=W=C$, $R_1=5-CH_3$, $X=4-Cl$, $X'=2-Cl$

Dissoudre 8,2 g de nitrite de sodium dans 90 ml d'acide sulfurique. Introduire dans le mélange précédent une solution de 20 g de chloro-5 méthyl-4 nitro-2 aniline dans 220 ml d'acide acétique sans que la température ne dépasse 40° C. Chauffer 30 mn supplémentaires à 40° C. Ce mélange est alors additionné lentement à une solution froide (5° C) de 23,6 g de chlorure cuivreux dans 220 ml d'acide chlorhydrique. Chauffer au bain marie jusqu'à ce qu'il n'y ait plus de dégagement gazeux. Ajouter alors 600 ml d'eau et laisser le mélange à froid pendant une nuit. Le solide formé est filtré, lavé à l'eau puis repris à l'éther. La phase organique ainsi obtenue est lavée à l'eau basique, séchée, concentrée pour obtenir 17,9 g de dichloro-2,4 méthyl-5 nitro benzène sous forme d'huile qui cristallise.
Point de fusion : 50° C.

35

40

Exemple 8 N-Isopropyl chloro-5 méthyl-4 nitro-2 aniline

45

Formule (V) $A=B=T=W=C$, $R_1=4-CH_3$, $R_2=H$, $R_3=iPr$, $X=5-Cl$

Dans un autoclave on place 17,9 g de dichloro-2,4 méthyl-5 nitro benzène, 100 ml d'éthanol, 40 ml d'isopropylamine. L'ensemble est chauffé à 100° C pendant 24 h et sous pression. Evaporer l'éthanol. Après purification sur gel de silice on obtient 11 g de N-isopropyl chloro-5 méthyl-4 nitro-2 aniline sous forme d'huile orangée utilisée brute dans l'opération ultérieure.

50

55

Exemple 9 N-méthyl chloro-5 nitro-2 aniline

Formule (V) $A=B=T=W=C$, $R_1=R_2=H$, $R_3=CH_3$, $X=5-Cl$

A une solution refroidie de 115,2 g de dichloro-2,4 nitro benzène dans 400ml d'éthanol, on ajoute 300 ml d'une solution 8 M de monométhylamine dans l'éthanol. L'ensemble est chauffé à 50 °C pendant 10 h. Refroidir, essorer le solide obtenu. Laver à l'eau puis à l'isopropanol, sécher pour obtenir 106,7 g de N-méthyl chloro-5 nitro-2 aniline.

5 Point de fusion : 106-107 °C

Exemple 10 N-isopropyl fluoro-5 nitro-2 aniline

10

Formule (V) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = iPr$, $X = 5-F$

25g de difluoro-2,4 nitrobenzène sont dissous dans 100 ml d'éthanol. On ajoute alors 67 ml d'isopropylamine lentement car la réaction est très exothermique, puis la solution est chauffée 2 h au reflux. Le milieu est concentré, le résidu repris à l'eau, extrait au chloroforme. La phase organique est séchée, concentrée et le résidu chromatographié sur gel de silice pour donner 15 g de N-isopropyl fluoro-5 nitro-2 aniline. Point de fusion : 72 °C.

15

Exemple 11 N-benzyl fluoro-5 nitro-2 aniline

Formule (V) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = CH_2 \emptyset$, $X = 5-F$

25 Selon le mode opératoire décrit dans l'exemple 10 en faisant réagir la benzylamine et le difluoro-2,4 nitro benzène on obtient la N-benzyl fluoro-5 nitro-2 aniline. Point de fusion : 100 °C

25

Exemple 12 Chloro-5 méthyl-4 nitro-2 acétanilide

Formule (VI) $A = B = T = W = C$, $R_1 = 4-CH_3$, $R_2 = R_3 = H$, $X = 5-Cl$

35 A une solution de 357 g de chloro-3 méthyl-4 acétanilide dans 700 ml d'anhydride acétique et 350 ml d'acide acétique, refroidie à -5 °C, on introduit goutte à goutte un mélange de 128 ml d'acide nitrique et 175 ml d'acide acétique. La température est maintenue entre -5 ° et 0 °C. Agiter 2 h supplémentaires à 0 °C puis verser la solution dans l'eau. Triturer le précipité, essorer, laver à l'eau puis à l'isopropanol. Recristalliser dans l'éthanol pour obtenir 254,5 g de chloro-5 méthyl-4 nitro-2 acétanilide.

40 Point de fusion : 114 °C

Exemple 13 N-méthyl chloro-5 méthyl-4 nitro-2 acétanilide

45

Formule (VI) $A = B = T = W = C$, $R_1 = 4-CH_3$, $R_2 = H$, $R_3 = CH_3$, $X = 5-Cl$

Dans un tricol muni d'une agitation, d'un réfrigérant et d'une ampoule à addition, on place 37,2 g de chloro-5 méthyl-4 nitro-2 acétanilide préparé selon l'exemple 12 en solution dans 200 ml de méthyl éthyl cétone. On ajoute alors 27 g de K_2CO_3 et 30,6 ml d'iode de méthyle. La suspension est chauffée au reflux 24 h puis après addition de 30,6 ml d'iode de méthyle supplémentaires de nouveau 20 h. Après refroidissement l'insoluble est filtré et le filtrat concentré. Le résidu est chromatographié sur gel de silice pour donner 10g de produit de départ et 27,7 g de N-méthyl chloro-5 méthyl-4 nitro-2 acétanilide sous forme d'huile jaune utilisée brute dans l'opération ultérieure.

50

55

Exemple 14 Chloro-5 méthyl-4 nitro-2 aniline

Formule (V) $A=B=T=W=C$, $R_1=4-CH_3$, $R_2=R_3=H$, $X=5-Cl$

Dissoudre 26 g de sodium dans 970 ml de méthanol. Introduire 254,5 g de chloro-5 méthyl-4 nitro-2 acétanilide préparé selon l'exemple 12 et agiter 3 h à température ambiante. Verser dans de l'eau. Triturer, essorer le solide obtenu. Laver à l'eau puis à l'isopropanol pour obtenir 200,5 g de chloro-5 méthyl-4 nitro-2 aniline.

Point de fusion : 166 °C

Exemple 15 Chloro-5 méthyl-6 nitro-2 aniline

Formule (V) $A=B=T=W=C$, $R_1=6-CH_3$, $R_2=R_3=H$, $X=5-Cl$

On porte au reflux pendant 23h, un mélange contenant 400 cm³ d'acide chlorhydrique concentré, 400 cm³ d'éthanol à 95% et 72,4g de chloro-5 méthyl-6 nitro-2 acétanilide, préparé selon Beilstein 12 II 461. Après refroidissement filtrer le précipité. Concentrer le filtrat pour obtenir un deuxième lot. Réunir les précipités obtenus. Laver à l'eau alcalinisée pour obtenir 57,6g de chloro-5 méthyl-6 nitro-2 aniline. Point de fusion : 153 °C.

20

Exemple 16 Chloro-5 méthyl-3 nitro-2 aniline

Formule (V) $A=B=T=W=C$, $R_1=3-CH_3$, $R_2=R_3=H$, $X=5-Cl$

Dans un autoclave on place 116,7g de dichloro-3,5 nitro-2 toluène préparé à l'exemple 3 et 500 cm³ de méthoxy-2 éthanol. Refroidir le mélange à -35 °C et ajouter 145 cm³ d'ammoniac liquide.

L'autoclave est porté à 150 °C pendant 48h. Refroidir. Le composé brut obtenu est purifié par chromatographie sur gel de silice pour donner 57,6g de chloro-5 méthyl-3 nitro-2 aniline. Point de fusion : 76 °C.

Selon l'exemple 16, les composés suivants des exemples 17 à 19 ont été préparés :

Exemple 17 Chloro-5 éthyl-3 nitro-2 aniline

Formule (V) $A=B=T=W=C$, $R_1=3-C_2H_5$, $R_2=R_3=H$, $X=5-Cl$

Huile utilisée sans purification supplémentaire au stade ultérieur.

Exemple 18 Dichloro-4,5 méthyl-3 nitro-2 aniline

45

Formule (V) $A=B=T=W=C$, $R_1=4-Cl$, $R_2=3-CH_3$, $R_3=H$, $X=5-Cl$

Point de fusion : 122 °C.

50

Exemple 19 Chloro-5 nitro-2 trifluorométhyl-4 aniline

Formule (V) $A=B=T=W=C$, $R_1=4-CF_3$, $R_2=R_3=H$, $X=5-Cl$

55

Point de fusion : 114 °C.

Exemple 20 Chloro-5 diméthyl-3,4 nitro-2 aniline

De la même manière qu'à l'exemple 16 mais en portant l'autoclave à 200 ° C pendant 48h, on obtient le chloro-5 diméthyl-3,4 nitro-2 aniline.

5 Point de fusion : 90 ° C.

Exemple 21 : (Imidazolyl-1)-5 méthyl-4 nitro-2 acétanilide

10

Formule (IV) A = B = T = W = C, R₁ = 4-CH₃, R₂ = R₃ = H, Y = (imidazolyl-1)-5

20,6 g de chloro-5 méthyl-4 nitro-2 acétanilide préparé à l'exemple 12 et 9,2 g d'imidazole sont mélangés intimement et chauffés 2 h à 180 ° C. Après avoir refroidi, le milieu est versé dans un mélange de
15 100 ml de chloroforme et 100 ml d'eau sous agitation. La phase organique est décantée et extraite avec une solution diluée d'acide chlorhydrique. La phase acide est basifiée avec de la soude 1N et extraite avec du chloroforme. Le chloroforme est séché sur sulfate de magnésium, puis concentré.

On obtient ainsi 10,8 g de (imidazolyl-1)-5 méthyl-4 nitro-2 acétanilide.
Point de fusion F = 146 ° C.

20

Exemple 22 N-méthyl (imidazolyl-1)-5 méthyl-4 nitro-2 acétanilide

25 **Formule (IV)** A = B = T = W = C, R₁ = 4-CH₃, R₂ = H, R₃ = CH₃, Y = (imidazolyl-1)-5

14,2 g de N-méthyl chloro-5 méthyl-4 nitro-2 acétanilide synthétisés à l'exemple 13 sont traités selon le mode opératoire de l'exemple 21 par 8 g d'imidazole. On obtient ainsi 14,7 g de N-méthyl (imidazolyl-1)-5 méthyl-4 nitro-2 acétanilide sous forme d'huile utilisée brute dans l'opération ultérieure.

30

Exemple 23 N-méthyl (méthyl-2 imidazolyl-1)-5 méthyl-4 nitro-2 acétanilide

35 **Formule (IV)** A = B = T = W = C, R₁ = 4-CH₃, R₂ = H, R₃ = CH₃, Y = (méthyl-2 imidazolyl-1)-5

De la même manière que pour l'exemple 21 mais en remplaçant l'imidazole par du méthyl-2 imidazole on obtient le N-méthyl (méthyl-2 imidazolyl-1)-5 méthyl-4 nitro-2 acétanilide sous forme d'huile utilisée brute dans l'opération ultérieure.

40

Exemple 24 N-méthyl (imidazolyl-1)-5 méthyl-4 nitro-2 aniline

45 **Formule (III)** A = B = T = W = C, R₁ = 4-CH₃, R₂ = H, R₃ = CH₃, Y = (imidazolyl-1)-5

Le N-méthyl (imidazolyl-1)-5 méthyl-4 nitro-2 acétanilide synthétisé à l'exemple 22 est traité selon l'exemple 14 pour donner la N-méthyl (imidazolyl-1)-5 méthyl-4 nitro-2 aniline.
Point de fusion : 219 ° C.

50

Exemple 25 (Imidazolyl-1)-5 méthyl-4 nitro-2 aniline

55 **Formule (III)** A = B = T = W = C, R₁ = 4-CH₃, R₂ = H, R₃ = H, Y = (imidazolyl-1)-5

On chauffe à 180 ° C un mélange contenant 18,7 g de chloro-5 méthyl-4 nitro-2 aniline et 40,8 g d'imidazole. La réaction est suivie en chromatographie sur couche mince. Lorsqu'il ne reste plus de produit

de départ refroidir, ajouter de l'eau, essorer le solide obtenu. Après lavage à l'eau, le composé est repris à l'éther, au pentane, puis séché pour donner 20,6 g de (imidazolyl-1)-5 méthyl-4 nitro-2 aniline.
Point de fusion : 220 ° C.

Ce même produit peut être obtenu par désacétylation du composé de l'exemple 21 par la méthode décrite à l'exemple 14.

Selon le mode opératoire de l'exemple 25 les composés suivants des exemples 26 à 34 ont été préparés :

10 Exemple 26 (imidazolyl-1)-5 méthyl-3 nitro-2 aniline

Formule (III) A = B = T = W = C, R₁ = 3-CH₃, R₂ = R₃ = H, Y = (imidazolyl-1)-5

15 Point de fusion : 182 ° C

Exemple 27 (imidazolyl-1)-3 nitro-2 aniline

20 **Formule (III)** A = B = T = W = C, R₁ = R₂ = R₃ = H, Y = (imidazolyl-1)-3

Point de fusion : 160 ° C

25 Exemple 28 Chloro-4 (imidazolyl-1)-5 nitro-2 aniline

Formule (III) A = B = T = W = C, R₁ = 4-Cl, R₂ = R₃ = H, Y = (imidazolyl-1)-5

30 Point de fusion : 204 ° C

Exemple 29 (imidazolyl-1)-5 méthyl-6 nitro-2 aniline

35 **Formule (III)** A = B = T = W = C, R₁ = 6-CH₃, R₂ = R₃ = H, Y = (imidazolyl-1)-5

Point de fusion : 157 ° C

40 Exemple 30 Ethyl-3 (imidazolyl-1)-5 nitro-2 aniline

45 **Formule (III)** A = B = T = W = C, R₁ = 3-CH₂CH₃, R₂ = R₃ = H, Y = (imidazolyl-1)-5

Point de fusion : 142 ° C.

50 Exemple 31 (imidazolyl-1)-5 nitro-2 trifluorométhyl-4 aniline

Formule (III) A = B = T = W = C, R₁ = 4-CF₃, R₂ = R₃ = H, Y = (imidazolyl-1)-5

55 Point de fusion : 221 ° C

Exemple 32 Chloro-4 (imidazolyl-1)-5 méthyl-3 nitro-2 aniline

Formule (III) $A=B=T=W=C$, $R_1=4\text{-Cl}$, $R_2=3\text{-CH}_3$, $R_3=H$, $Y=(\text{imidazolyl-1})\text{-5}$

Point de fusion : 208°C

5

Exemple 33 Diméthyl-3,4 (imidazolyl-1)-5 nitro-2 aniline

Formule (III) $A=B=T=W=C$, $R_1=4\text{-CH}_3$, $R_2=3\text{-CH}_3$, $R_3=H$, $Y=(\text{imidazolyl-1})\text{-5}$

10

Point de fusion : 188°C

Exemple 34 N-isopropyl (imidazolyl-1)-5 méthyl-4 nitro-2 aniline

15

Formule (III) $A=B=T=W=C$, $R_1=4\text{-CH}_3$, $R_2=H$, $R_3=i\text{Pr}$, $Y=(\text{imidazolyl-1})\text{-5}$

Point de fusion : 159°C

20

Selon le mode opératoire de l'exemple 25 mais en utilisant l'imidazole substitué de façon approprié, les dérivés suivants des exemples 35 à 41 ont été préparés.

Exemple 35 N-méthyl (méthyl-2 imidazolyl-1)-5 nitro-2 aniline

25

Formule (III) $A=B=T=W=C$, $R_1=R_2=H$, $R_3=CH_3$, $Y=(\text{méthyl-2 imidazolyl-1})\text{-5}$

Point de fusion : 186°C

30

Exemple 36 (méthyl-4 imidazolyl-1)-5 méthyl-3 nitro-2 aniline

35

Formule (III) $A=B=T=W=C$, $R_1=3\text{-CH}_3$, $R_2=R_3=H$, $Y=(\text{méthyl-4 imidazolyl-1})\text{-5}$

Point de fusion : 240°C

40

Exemple 37 (Diméthyl-2,4 imidazolyl-1)-5 méthyl-3 nitro-2 aniline

Formule (III) $A=B=T=W=C$, $R_1=3\text{-CH}_3$, $R_2=R_3=H$, $Y=(\text{Diméthyl-2,4 imidazolyl-1})\text{-5}$

45

Point de fusion : 196°C

Exemple 38 (méthyl-4 imidazolyl-1)-5 méthyl-4 nitro-2 aniline

50

Formule (III) $A=B=T=W=C$, $R_1=4\text{-CH}_3$, $R_2=R_3=H$, $Y=(\text{méthyl-4 imidazolyl-1})\text{-5}$

Point de fusion : 205°C

55

Exemple 39 (méthyl-2 imidazolyl-1)-5 méthyl-4 nitro-2 aniline

Formule (III) $A = B = T = W = C$, $R_1 = 4\text{-CH}_3$, $R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{méthyl-2 imidazolyl-1})\text{-5}$

Point de fusion : 222°C

5

Exemple 40 (diméthyl-2,4 imidazolyl-1)-5 methyl-4 nitro-2 aniline

Formule (III) $A = B = T = W = C$, $R_1 = 4\text{-CH}_3$, $R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{diméthyl-2,4 imidazolyl-1})\text{-5}$

10

Point de fusion : 248°C

Exemple 41 Chloro-4 (méthyl-2 imidazolyl-1)-5 nitro-2 aniline

15

Formule (III) $A = B = T = W = C$, $R_1 = 4\text{-Cl}$, $R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{méthyl-2 imidazolyl-1})\text{-5}$

Point de fusion : 170°C

20

Exemple 42 Chloro-4 (méthyl-4 imidazolyl-1)-5 nitro-2 aniline

25

Formule (III) $A = B = T = W = C$, $R_1 = 4\text{-Cl}$, $R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{méthyl-4 imidazolyl-1})\text{-5}$

Point de fusion : 220°C

Selon le mode opératoire de l'exemple 25 mais à partir de fluoro-5 nitro-2 aniline et d'imidazoles substitués ou non, les composés suivants des exemples 43 à 45 ont été préparés :

30

Exemple 43 (méthyl-2 imidazolyl-1)-5 nitro-2 aniline

35

Formule (III) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{méthyl-2 imidazolyl-1})\text{-5}$

Point de fusion : 229°C .

40

Exemple 44 Nitro-2 (triméthyl-2,4,5 imidazolyl-1)-5 aniline

Formule (III) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{triméthyl-2,4,5 imidazolyl-1})\text{-5}$

45

Point de fusion $> 250^\circ \text{C}$

Exemple 45 (méthyl-4 imidazolyl-1)-5 nitro-2 aniline

50

Formule (III) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{méthyl-4 imidazolyl-1})\text{-5}$

Point de fusion : 188°C

55

Exemple 46 (imidazolyl-1)-5 nitro-2 aniline

Formule (III) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{imidazolyl-1})-5$

Dans un tricol muni d'un réfrigérant et d'une ampoule à addition on place 13,7 g d'imidazole en solution dans 300 ml de diméthyl formamide. On ajoute alors par portions 10 g d'hydruure de sodium en suspension à 50 % dans l'huile. Le milieu est chauffé 1 h à 60° puis refroidi à température ambiante pour y ajouter goutte à goutte 33,3 g de fluoro-5 nitro-2 aniline en solution dans 100 ml de diméthyl formamide.

Le milieu réactionnel est alors chauffé 2 h à 70° C sous agitation puis refroidi et versé sur 1 l d'eau froide. La solution est alors extraite à l'éther, la phase organique séchée sur sulfate de magnésium et concentrée pour donner 26,3 g de (imidazolyl-1)-5 nitro-2 aniline.

Point de fusion : 185-7° C.

Exemple 47 (benzimidazolyl-1)-5 nitro-2 aniline

Formule (III) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{benzimidazolyl-1})-5$

Selon le mode opératoire de l'exemple 46 en faisant réagir la chloro-5 nitro-2 aniline avec le benzimidazole, on obtient la (benzimidazolyl-1)-5 nitro-2 aniline.

Point de fusion : 204-206° C.

Exemple 48 N-méthyl (imidazolyl-1)-5 nitro-2 aniline

Formule (III) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = CH_3$, $Y = (\text{imidazolyl-1})-5$

Une solution de 9,3 g de N-méthyl chloro-5 nitro-2 aniline préparée selon l'exemple 9, 3,4 g d'imidazole, 5,3 g de carbonate de sodium et 50 ml de DMF est portée au reflux pendant 16 h. Laisser refroidir. Concentrer à sec puis reprendre à l'eau. Essorer, laver à l'acétonitrile, sécher pour obtenir 5,9 g de N-méthyl (imidazolyl-1)-5 nitro-2 aniline.

Point de fusion : 254° C.

Exemple 49 (diméthyl-2,4 imidazolyl-1)-5 nitro-2 aniline

Formule (III) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{diméthyl-2,4 imidazolyl-1})-5$

Selon l'exemple 48 la fluoro-4 nitro-2 aniline réagit avec le diméthyl-2,4 imidazole pour donner la (diméthyl-2,4 imidazolyl-1)-5 nitro-2 aniline.

Point de fusion : 194° C

Exemple 50 [(amino-3 nitro-4 phényl)-1 méthyl-2 imidazolyl-4]-2 méthyl-2 dioxolane 1,3

Formule (III) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $Y = [(\text{méthyl-2 dioxolane-1,3 yl-2})-4 \text{ méthyl-2 imidazolyl-1}]-5$

Selon l'exemple 48, la fluoro-4 nitro-2 aniline réagit avec le (méthyl-2 imidazolyl-4)-2 méthyl-2 dioxolane-1,3, préparé à partir de l'acétyl-4 méthyl-2 imidazole et de l'éthylène glycol en présence d'acide paratoluène sulfonique, pour donner le [(amino-3 nitro-4 phényl)-1 méthyl-2 imidazolyl-4]-2 méthyl-2 dioxolane 1,3.

Point de fusion : 196° C.

Exemple 51 amino-2 (imidazolyl-1)-6 nitro-3 pyridine

Formule (III) $B = T = W = C$, $A = N$, $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{imidazolyl-1})-5$

L'imidazole et l' amino-2 chloro-6 nitro-3 pyridine réagissent dans les conditions de l'exemple 48 pour donner l' amino-2 (imidazolyl-1)-6 nitro-3 pyridine.

5 Point de fusion : $224^{\circ}C$.

Exemple 52 amino-4 (imidazolyl-1)-2 nitro-5 pyrimidine

10

Formule (III) $A = T = N$, $B = W = C$, $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{imidazolyl-1})-5$

La réaction de l'imidazole et de l' amino-4 chloro-2 nitro-5 pyrimidine selon l'exemple 48 conduit à l' amino-4 (imidazolyl-1)-2 nitro-5 pyrimidine

15 Point de fusion : $248^{\circ}C$.

Exemple 53 N-isopropyl (imidazolyl-1)-5 nitro-2 aniline

20

Formule (III) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = iPr$, $Y = (\text{imidazolyl-1})-5$

A une solution de 9,4 g de N-isopropyl fluoro-5 nitro-2 aniline préparée à l'exemple 10 dans 75 ml de diméthyl formamide on ajoute par portions 4,2 g de sel de sodium de l'imidazole. Le milieu réactionnel est
25 ensuite porté 5 h30 au reflux puis refroidi et versé dans 200 ml d'eau. Le précipité obtenu est essoré, lavé à l'eau puis dissous dans du chloroforme.

La phase organique est lavée à l'eau, séchée et concentrée pour donner 8,2 g de N-isopropyl (imidazolyl-1)-5 nitro-2 aniline.

Point de fusion : $152^{\circ}C$.

30

Exemple 54 N-benzyl (imidazolyl-1)-5 nitro-2 aniline

35 **Formule (III)** $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = CH_2\phi$, $Y = (\text{imidazolyl-1})-5$

Dans les mêmes conditions qu'à l'exemple 53, la N-benzyl fluoro-5 nitro-2 aniline obtenue à l'exemple 11 réagit avec le sel de sodium de l'imidazole pour donner la N-benzyl (imidazolyl-1)-5 nitro-2 aniline.

Point de fusion : $171^{\circ}C$.

40

Exemple 55 N-méthyl (méthyl-2 imidazolyl-1)-5 méthyl-4 nitro-2 aniline

45 **Formule (III)** $A = B = T = W = C$, $R_1 = 4-CH_3$, $R_2 = H$, $R_3 = CH_3$, $Y = (\text{méthyl-2 imidazolyl-1})-5$

Le N-méthyl (méthyl-2 imidazolyl-1)-5 méthyl-4 nitro-2 acétanilide préparé à l'exemple 23 est désacétylé selon le mode opératoire décrit à l'exemple 14 pour donner la N-méthyl (méthyl-2 imidazolyl-1)-5 méthyl-4 nitro-2 aniline.

50 Point de fusion : $155^{\circ}C$.

Exemple 56 N-isopropyl (méthyl-2 imidazolyl-1)-5 nitro-2 aniline

55

Formule (III) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = iPr$, $Y = (\text{méthyl-2 imidazolyl-1})-5$

On fait réagir, comme dans le cas de l'exemple 25, la N-isopropyl fluoro-5 nitro-2 aniline préparée selon

l'exemple 10 et le méthyl-2 imidazole pour obtenir la N-isopropyl (méthyl-2 imidazolyl-1)-5 nitro-2 aniline.
Point de fusion : 166 ° C.

5 **Exemple 57 Nitro-2 (triazolo-1,2,4 yl-1)-5 aniline**

Formule (III) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{triazol-1,2,4 yl-1})-5$

10 Suivant le mode opératoire de l'exemple 53 mais en utilisant le sel de sodium du triazole-1,2,4 et la nitro-2 fluoro-5 aniline, on obtient la nitro-2 (triazol-1,2,4 yl-1)-5 aniline.
Point de fusion : 260-265 ° C.

15 **Exemple 58 N-méthyl nitro-2 (triazol-1,2,4 yl-1)-5 aniline**

Formule (III) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = CH_3$, $Y = (\text{triazol-1,2,4 yl-1})-5$

20 8,1 g de sel de sodium du triazole-1,2,4 sont chauffés au reflux 60 h dans 250 ml de DMF avec 16,7 g de N-méthyl chloro-5 nitro-2 aniline (exemple 9). Après avoir refroidi, l'insoluble est essoré et lavé au méthanol. Le DMF est concentré, le résidu est repris à chaud au méthanol et essoré.

Les 2 solides sont identiques. On obtient ainsi 12,8 g de N-méthyl nitro-2 (triazol-1,2,4 yl-1)-5 aniline.
Point de fusion : 234 ° C.

25

Exemple 59 N-Isopropyl nitro-2 (triazol-1,2,4 yl-1)-5 aniline

30 **Formule (III)** $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = iPr$, $Y = (\text{triazol-1,2,4 yl-1})-5$

Comme décrit à l'exemple 53, mais en faisant réagir la N-isopropyl fluoro-5 nitro-2 aniline sur le sel de sodium du triazole 1,2,4 on obtient la N-isopropyl nitro-2 (triazol-1,2,4 yl-1)-5 aniline.
Point de fusion : 144 ° C.

35

Exemple 60 Amino-2 (imidazolyl-1)-4 aniline

40 **Formule (II)** $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{imidazolyl-1})-4$

26,3 g de (imidazolyl-1)-5 nitro-2 aniline préparée selon l'exemple 46 sont dissous dans 150 ml d'éthanol. On ajoute alors 35 ml d'eau et 120 g de fer en poudre. Sous agitation, 2 ml d'acide chlorhydrique concentré sont ajoutés et le milieu porté 4 h au reflux. La suspension est alors filtrée à chaud sur célite. Le
45 filtrat est refroidi et extrait au dichlorométhane. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium puis concentrée pour donner 17 g d' amino-2 (imidazolyl-1)-4 aniline.
Point de fusion : 168-170 ° C.

Selon le mode opératoire de l'exemple 60, les composés suivants des exemples 61 à 69 ont été préparés.

50

Exemple 61 Amino-2 (imidazolyl-1)-4 méthyl-5 aniline

55 **Formule (II)** $A = B = T = W = C$, $R_1 = 5-CH_3$, $R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{imidazolyl-1})-4$

Point de fusion : 104 ° C.

Exemple 62 Amino-2 (méthyl-2 imidazolyl-1)-4 méthyl-5 aniline

Formule (II) $A = B = T = W = C$, $R_1 = 5\text{-CH}_3$, $R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{méthyl-2 imidazolyl-1})\text{-4}$

Point de fusion : 177°C .

Exemple 63 Amino-2 (méthyl-2 imidazolyl-1)-4 aniline

Formule (II) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{méthyl-2 imidazolyl-1})\text{-4}$

Point de fusion : 192°C .

Exemple 64 N-méthyl amino-2 (méthyl-2 imidazolyl-1)-4 aniline

Formule (II) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = \text{CH}_3$, $Y = (\text{méthyl-2 imidazolyl-1})\text{-4}$

Point de fusion : 204°C .

Exemple 65 N-méthyl amino-2 (imidazolyl-1)-4 méthyl-5 aniline

Formule (II) $A = B = T = W = C$, $R_1 = 5\text{-CH}_3$, $R_2 = H$, $R_3 = \text{CH}_3$, $Y = (\text{imidazolyl-1})\text{-4}$

Point de fusion : 135°C .

Exemple 66 N-méthylamino-2 (méthyl-2 imidazolyl-1)-4 méthyl-5 aniline

Formule (II) $A = B = T = W = C$, $R_1 = 5\text{-CH}_3$, $R_2 = H$, $R_3 = \text{CH}_3$, $Y = (\text{méthyl-2 imidazolyl-1})\text{-4}$

Huile utilisée brute dans l'opération ultérieure.

Exemple 67 N-méthylamino-2 (triazol-1,2,4 yl-1)-4 aniline

Formule (II) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = \text{CH}_3$, $Y = (\text{triazol-1,2,4 yl-1})\text{-4}$

Point de fusion : 108°C

Exemple 68 N-isopropylamino-2 (imidazolyl-1)-4 aniline

Formule (II) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = i\text{Pr}$, $Y = (\text{imidazolyl-1})\text{-4}$

Point de fusion : 118°C

Exemple 69 N-benzylamino-2 (imidazolyl-1)-4 aniline

Formule (II) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = CH_2O$, $Y = (\text{imidazolyl-1})-4$

Point de fusion : $149^\circ C$

5

Exemple 70 N-méthylamino-2 (imidazolyl-1)-4 aniline

Formule (II) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = CH_3$, $Y = (\text{imidazolyl-1})-4$

10

On hydrogène à pression normale une solution de 16,3 g de N-méthyl (imidazolyl-1)-5 nitro-2 aniline préparée à l'exemple 48 dans 900 ml de méthanol en présence de Nickel de Raney. Lorsque la quantité nécessaire d'hydrogène est absorbée, le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat est concentré sous vide. Reprendre à l'éther isopropylique pour obtenir 12,9 g de N-méthyl amino-2 (imidazolyl-1)-4 aniline.

15 Point de fusion : $160^\circ C$.

Selon le mode opératoire de l'exemple 70 les composés suivants des exemples 71 à 96 ont été préparés.

20

Exemple 71 Amino-2 (triazol-1,2,4 yl-1)-4 aniline

Formule (II) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{triazol-1,2,4 yl-1})-4$

25

Point de fusion : $182^\circ C$

Exemple 72 N-isopropylamino-2 (triazol-1,2,4 yl-1)-4 aniline

30

Formule (II) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = iPr$, $Y = (\text{triazol-1,2,4 yl-1})-4$

Point de fusion : $94^\circ C$

35

Exemple 73 N-isopropylamino-2 (méthyl-2 imidazolyl-1)-4 aniline

Formule (II) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = iPr$, $Y = (\text{méthyl-2 imidazolyl-1})-4$

40

Point de fusion : $160^\circ C$.

Exemple 74 N-isopropylamino-2 (imidazolyl-1)-4 méthyl-5 aniline

45

Formule (II) $A = B = T = W = C$, $R_1 = 5-CH_3$, $R_2 = H$, $R_3 = iPr$, $Y = (\text{imidazolyl-1})-4$

Point de fusion : $139^\circ C$.

50

Exemple 75 Amino-2 (imidazolyl-1)-3 aniline

55

Formule (II) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{imidazolyl-1})-3$

Point de fusion : $128^\circ C$.

Exemple 76 Amino-2 (imidazolyl-1)-4 méthyl-6 aniline

Formule (II) $A=B=T=W=C$, $R_1=6\text{-CH}_3$, $R_2=R_3=H$, $Y=(\text{imidazolyl-1})-4$

Point de fusion : 152°C .

Exemple 77 Amino-2 (imidazolyl-1)-4 éthyl-6 aniline

Formule (II) $A=B=T=W=C$, $R_1=6\text{-C}_2\text{H}_5$, $R_2=R_3=H$, $Y=(\text{imidazolyl-1})-4$

Point de fusion : 139°C .

Exemple 78 Amino-2 chloro-5 (imidazolyl-1)-4 aniline

Formule (II) $A=B=T=W=C$, $R_1=5\text{-Cl}$, $R_2=R_3=H$, $Y=(\text{imidazolyl-1})-4$

Point de fusion : 164°C .

Exemple 79 Amino-2 (imidazolyl-1)-4 méthyl-3 aniline

Formule (II) $A=B=T=W=C$, $R_1=3\text{-CH}_3$, $R_2=R_3=H$, $Y=(\text{imidazolyl-1})-4$

Point de fusion : 152°C .

Exemple 80 Amino-2 (imidazolyl-1)-4 trifluorométhyl-5 aniline

Formule (II) $A=B=T=W=C$, $R_1=5\text{-CF}_3$, $R_2=R_3=H$, $Y=(\text{imidazolyl-1})-4$

Point de fusion : 186°C .

Exemple 81 Amino-2 chloro-5 (imidazolyl-1)-4 méthyl-6 aniline

Formule (II) $A=B=T=W=C$, $R_1=5\text{-Cl}$, $R_2=6\text{-CH}_3$, $R_3=H$, $Y=(\text{imidazolyl-1})-4$

Point de fusion : 131°C .

Exemple 82 Amino-2 diméthyl-5,6 (imidazolyl-1)-4 aniline

Formule (II) $A=B=T=W=C$, $R_1=5\text{-CH}_3$, $R_2=6\text{-CH}_3$, $R_3=H$, $Y=(\text{imidazolyl-1})-4$

Point de fusion : 132°C .

Exemple 83 Amino-2 (méthyl-4 imidazolyl-1)-4 méthyl-6 aniline

Formule (II) $A = B = T = W = C$, $R_1 = 6\text{-CH}_3$, $R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{méthyl-4 imidazolyl-1})\text{-4}$

Point de fusion : 177°C .

5

Exemple 84 Amino-2 (diméthyl-2,4 imidazolyl-1)-4 méthyl-6 aniline

Formule (II) $A = B = T = W = C$, $R_1 = 6\text{-CH}_3$, $R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{diméthyl-2,4 imidazolyl-1})\text{-4}$

10

Point de fusion : 178°C .

Exemple 85 Amino-2 (méthyl-4 imidazolyl-1)-4 méthyl-5 aniline

15

Formule (II) $A = B = T = W = C$, $R_1 = 5\text{-CH}_3$, $R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{méthyl-4 imidazolyl-1})\text{-4}$

Point de fusion : 146°C .

20

Exemple 86 Amino-2 (méthyl-2 imidazolyl-1)-4 méthyl-5 aniline

25

Formule (II) $A = B = T = W = C$, $R_1 = 5\text{-CH}_3$, $R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{méthyl-2 imidazolyl-1})\text{-4}$

Point de fusion : 172°C .

30

Exemple 87 Amino-2 (diméthyl-2,4 imidazolyl-1)-4 méthyl-5 aniline

Formule (II) $A = B = T = W = C$, $R_1 = 5\text{-CH}_3$, $R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{diméthyl-2,4 imidazolyl-1})\text{-4}$

35

Huile utilisée brute à l'étape suivante.

Exemple 88 Amino-2 chloro-5 (méthyl-2 imidazolyl-1)-4 aniline

40

Formule (II) $A = B = T = W = C$, $R_1 = 5\text{-Cl}$, $R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{méthyl-2 imidazolyl-1})\text{-4}$

Point de fusion : 191°C .

45

Exemple 89 Amino-2 chloro-5 (méthyl-4 imidazolyl-1)-4 aniline

Formule (II) $A = B = T = W = C$, $R_1 = 5\text{-Cl}$, $R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{méthyl-4 imidazolyl-1})\text{-4}$

50

Point de fusion : 168°C .

Exemple 90 Amino-2 (triméthyl-2,4,5 imidazolyl-1)-4 aniline

55

Formule (II) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{triméthyl-2,4,5 imidazolyl-1})\text{-4}$

Point de fusion : 194 ° C.

Exemple 91 Amino-2 (méthyl-4 imidazolyl-1)-4 aniline

Formule (II) $A=B=T=W=C$, $R_1=R_2=R_3=H$, $Y=(\text{méthyl-4 imidazolyl-1})-4$

Point de fusion : 153 ° C.

Exemple 92 Amino-2 (benzimidazolyl-1)-4 aniline

Formule (II) $A=B=T=W=C$, $R_1=R_2=R_3=H$, $Y=(\text{benzimidazolyl-1})-4$

Point de fusion : 175 ° C.

Exemple 93 Amino-2 (diméthyl-2,4 imidazolyl-1)-4 aniline

Formule (II) $A=B=T=W=C$, $R_1=R_2=R_3=H$, $Y=(\text{diméthyl-2,4 imidazolyl-1})-4$

Point de fusion : 133 ° C.

Exemple 94 [(Diamino-3,4 phényl)-1 méthyl-2 imidazolyl-4]-2 méthyl-2 dioxolane-1,3

Formule (II) $A=B=T=W=C$, $R_1=R_2=R_3=H$, $Y=[(\text{méthyl-2 dioxolane-1,3 yl-2})-4 \text{ méthyl-2 imidazolyl-1}]-4$

Point de fusion : 206 ° C.

Exemple 95 Diamino-2,3 (imidazolyl-1)-6 pyridine

Formule (II) $A=N$, $B=T=W=C$, $R_1=R_2=R_3=H$, $Y=(\text{imidazolyl-1})-4$

Point de fusion : 186 ° C.

Exemple 96 Diamino-4,5 (imidazolyl-1)-2 pyrimidine

Formule (II) $A=T=N$, $B=W=C$, $R_1=R_2=R_3=H$, $Y=(\text{imidazolyl-1})-4$

Point de fusion : 240 ° C (décomposition).

Exemple 97 [(Imidazolyl-2) thioacétyl]-5 chloro-2 nitrobenzène

Formule (X) $R_1=R_2=R_3=H$, $R_7=\text{imidazolyl-2}$, $X=Cl$

Une solution de 14,4 g de (α bromo acétyl)-5 chloro-2 nitro benzène, et 5,2 g de mercapto-2 imidazole dans 310 ml de méthanol est agitée pendant une heure à température ambiante. Concentrer sous vide.

reprendre à l'éther, essorer pour obtenir 19 g de bromhydrate de [(imidazolyl-2)thioacétyl]-5 chloro-2 nitrobenzène. Point de fusion: 240-242 °C.

Ajouter les 19 g de solide obtenus précédemment à une solution de 5,5 g de carbonate de sodium dans 100 ml d'eau. Agiter 1 heure, essorer, laver à l'eau puis à l'alcool isopropylique et à l'éther isopropylique pour obtenir 13,9 g de [(imidazolyl-2) thioacetyl]-5 chloro-2 nitrobenzène.
Point de fusion : 160 °C

Exemple 98 (chloro-4 nitro-3 phényl)-3 imidazo[2,1-b]thiazole

10

Formule (IX) $A = T = C$, $R_1 = R_2 = H$, $X = Cl$, $Y = \text{imidazo [2,1-b]thiazolyl-3}$

A 1400g de PPA maintenu à 110 °C on ajoute 38,6 g de [(imidazolyl-2) thioacétyl]-5 chloro-2 nitrobenzène préparés précédemment. Porter le mélange à 120 °C pendant 3 h puis laisser une nuit à température ambiante. Verser sur un mélange d'eau et de glace.

Ramener le pH à 7 par addition d'une solution d'ammoniaque. Essorer le précipité obtenu, laver à l'eau puis à l'éther isopropylique et à l'acétone pour obtenir 41,1 g de (chloro-4 nitro-3 phényl)-3 imidazo [2,1-b] thiazole.

Point de fusion : 206 °C.

Exemple 99 Dihydro-5,6 (chloro-4 nitro-3 phényl)-3 imidazo [2,1-b] thiazole

25

Formule (IX) $A = T = C$, $R_1 = R_2 = H$, $X = Cl$, $Y = (\text{dihydro-5,6 imidazo[2,1-b] thiazolyl})-3$

10,4 g de (α bromoacétyl)-5 chloro-2 nitrobenzène et 3,8 g d'imidazolidine thione-2 dans 200 ml de méthanol sont mis en réaction pendant une heure à température ambiante. Le bromhydrate intermédiaire (point de fusion 190 °C) est neutralisé comme à l'exemple 97 pour conduire à 10,5 g de tétrahydro-2,3,5,6 hydroxy-3 (chloro-4 nitro-3 phényl)-3 imidazo [2,1-b] thiazole (point de fusion 187 °C) dont le traitement dans 200 g de PPA selon l'exemple 98 permet d'obtenir 8,7 g de dihydro-5,6 (chloro-4 nitro-3 phényl)-3 imidazo [2,1-b] thiazole.

Point de fusion : 174 °C.

35

Exemple 100 Amino-2 (imidazo [2,1-b] thiazolyl-3)-4 aniline

Formule (II) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{imidazo [2,1-b] thiazolyl-3})-4$

Dans un autoclave de 1 l contenant 500 ml de méthoxy-2 éthanol froid, on dissout 55 g d'ammoniac. Rajouter alors 41,1 g de (chloro-4 nitro-3 phényl)-3 imidazo [2,1-b] thiazole préparé à l'exemple 98 et porter 24 h à 150 °C sous pression. Laisser refroidir. Evaporer le solvant, reprendre à l'eau, filtrer pour obtenir 30 g de nitro-2 (imidazo [2,1-b] thiazolyl-3)-4 aniline.

Point de fusion : 266 °C.

15,6 g de ce composé sont soumis sans purification ultérieure à une hydrogénation en présence de Nickel de Raney selon l'exemple 70 pour donner 6,5 g d' amino-2 (imidazo [2,1-b] thiazolyl-3)-4 aniline.
Point de fusion : 210 °C

50

Exemple 101 (α Chloro acétyl)-5 benzimidazolone-2

Formule (XII) $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = H$, $X = Cl$

26,8 g de benzimidazolone sont ajoutés par portions et à une température inférieure à 5 °C, sur un mélange de 80 g de chlorure d'aluminium, 34 ml de chlorure de chloroacétyle et 100 ml de chlorure de

méthylène anhydre. Après la fin de l'addition le mélange réactionnel est porté lentement au reflux et maintenu à cette température pendant 3 h. Puis il est refroidi et versé sur un mélange glace/acide chlorhydrique. Le précipité obtenu est essoré, lavé à l'eau jusqu'à neutralité, puis à l'alcool éthylique et enfin à l'éther.

- 5 Après séchage, on obtient 35,1 g de (α chloroacétyl)-5 benzimidazolone-2.
Point de fusion 281-286 °C. (décomp.)

Selon le mode opératoire de l'exemple 101, les composés suivants des exemples 102, 103 ont été préparés.

10

Exemple 102 (chloro-2 propionyl)-5 benzimidazolone-2

Formule (XII) $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $X = Cl$, $R_8 = CH_3$

15

Point de fusion : 270-280 °C (décomposition).

Exemple 103 (α chloroacétyl)-5 méthyl-6 benzimidazolone-2

20

Formule (XII) $R_1 = 6-CH_3$, $R_2 = R_3 = R_8 = H$, $X = Cl$

Point de fusion : 263-266 °C (décomposition).

25

Exemple 104 Chlorhydrate de [(imidazolyl-2) thioacétyl]-5 benzimidazolone-2

- 30 Formule (XI) $R_1 = R_2 = R_3 = R_8 = H$, $R_7 = \text{imidazolyl-2}$

13,8 g de (α chloro acétyl)-5 benzimidazolone-2 préparés à l'exemple 101 et 6,6 g de mercapto-2 imidazole dans 75 ml de N-méthyl pyrrolidone sont portés à 100 ° pendant 3 h. Les cristaux obtenus sont essorés à froid, lavés à l'acétone et à l'éther, puis séchés.

- 35 On obtient ainsi 19,9 g de chlorhydrate de [(imidazolyl-2) thioacétyl]-5 benzimidazolone-2.
Point de fusion : 194 °C.

Exemple 105 Fumarate de [(dihydro-5,6 imidazo [2,1-b] thiazolyl)-3]-5 benzimidazolone-2

40

Formule (I) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $Y = [(dihydro-5,6 imidazo [2,1-b] thiazolyl)-3]-5$, $Z = OH$

- 45 Une solution de 9 g d'imidazolidinéthione-2, 22,5 g de (α chloroacétyl)-5 benzimidazolone-2 préparé à l'exemple 101, dans 450 ml de N-méthyl pyrrolidone est portée à 150 ° pendant 3 h. Le précipité obtenu est essoré, lavé à l'acétone et à l'éther, puis dissous dans 500 ml d'eau.

- La solution ainsi obtenue est filtrée avec passage au noir, puis alcalinisée à froid par de l'ammoniaque concentrée, et le précipité formé est essoré, lavé à l'eau jusqu'à neutralité, puis à l'acétone, et séché. On obtient ainsi 16,8 g de [(dihydro-5,6 imidazo [2,1-b] thiazolyl)-3]-5 benzimidazolone-2 sous forme base, qui sont dissous à chaud dans 750 ml de méthanol. A cette solution chaude on ajoute 11,3 g (1,5 éq) d'acide fumarique dans 100 ml de méthanol, puis on filtre à chaud avec passage au noir. La solution est ensuite concentrée de moitié. Le produit cristallise à froid sous forme de 3/2 fumarate. On obtient ainsi 7,5 g de 3/2 fumarate de [(dihydro-5,6 imidazo [2,1-b] thiazolyl)-3]-5 benzimidazolone-2.
Point de fusion : 211-213 °C.

- 55 Selon le mode opératoire de l'exemple 105, les composés suivants des exemples 106, 107 ont été préparés.

Exemple 106 Chlorhydrate de [(dihydro-5,6 méthyl-2 imidazo [2,i-b] thiazolyl)-3]-5 benzimidazolone-2

5 **Formule (I)** $A=B=T=W=C$, $R_1=R_2=R_3=H$, $Y=(\text{dihydro-5,6 méthyl-2 imidazo [2,1-b] thiazolyl})\text{-3}\text{-5}$, $Z=OH$

Point de fusion : 329-330 ° C (décomposition).

10

Exemple 107 Chlorhydrate de [(dihydro-5,6 imidazo [2,1-b] thiazolyl)-3]-5 méthyl-6 benzimidazolone-2

15 **Formule (I)** $A=B=T=W=C$, $R_1=6\text{-CH}_3$, $R_2=R_3=H$, $Y=(\text{dihydro-5,6 imidazo [2,1-b] thiazolyl})\text{-3}\text{-5}$, $Z=OH$

Point de fusion : 340-345 ° C (décomposition).

20

Exemple 108 [(imidazo [2,1-b] thiazolyl)-3]-5 benzimidazolone-2

Formule (I) $A=B=T=W=C$, $R_1=R_2=R_3=H$, $Y=[(\text{imidazo [2,1-b] thiazolyl})\text{-3}\text{-5}]$, $Z=OH$

25

19,9 g de chlorhydrate de [(imidazolyl-2) thioacétyl]-5 benzimidazolone-2 préparés à l'exemple 104 et 600 g de PPA sont portés à 90 ° pendant 8 h. Le mélange encore chaud est versé lentement sur 5 l d'eau/glace. La solution obtenue est alcalinisée par de la lessive de soude, à froid. Il se forme un précipité abondant qui est essoré et lavé à l'eau. Ce précipité est repris par 250 ml de DMF au reflux. L'insoluble est éliminé et la solution de DMF est concentrée, après passage au noir, jusqu'à début de cristallisation. Les cristaux obtenus sont essorés, lavés à l'eau, à l'acétone et à l'éther, puis séchés.

On obtient ainsi 6,2 g de [(imidazo [2,1-b] thiazolyl)-3]-5 benzimidazolone-2.
Point de fusion > 330 ° C (décomposition).

35

Exemple 109 (imidazolyl-1)-5 méthyl-6 benzimidazolone-2

Formule (I) $A=B=T=W=C$, $R_1=6\text{-CH}_3$, $R_2=R_3=H$, $Y=(\text{imidazolyl-1})\text{-5}$, $Z=OH$

40

4,8 g d'amino-2 (imidazolyl-1)-4 méthyl-5 aniline préparée à l'exemple 61 sont mélangés intimement avec 2,3 g d'urée finement broyée. Le mélange est chauffé à 180 ° C pendant 2 h 30. On observe la fusion du milieu avec dégagement de l'ammoniac formé puis prise en masse. Après refroidissement, le solide est dissous dans 50 ml de soude 1N. La solution est extraite à l'éther puis passée au noir et filtrée. Le filtrat est acidifié à pH 7 avec de l'acide chlorhydrique dilué. Un précipité se forme. Il est essoré, lavé à l'eau puis à l'acétone.

On obtient ainsi 3,7 g de (imidazolyl-1)-5 méthyl-6 benzimidazolone-2.
Point de fusion : > 340 ° C.

Selon le mode opératoire de l'exemple 109, les composés suivants des exemples 110 à 122 ont été obtenus :

50

Exemple 110 Chlorhydrate de (imidazolyl-1)-5 benzimidazolone-2

55

Formule (I) $A=B=T=W=C$, $R_1=R_2=R_3=H$, $Y=(\text{imidazolyl-1})\text{-5}$, $Z=OH$

Point de fusion : > 330 ° C

Exemple 111 (Imidazolyl-1)-5 méthyl-3 benzimidazolone-2

Formule (I) $A=B=T=W=C$, $R_1=R_2=H$, $R_3=CH_3$, $Y=(\text{imidazolyl-1})-5$, $Z=OH$

Point de fusion : $254^{\circ}C$

Exemple 112 Chlorhydrate de (méthyl-2 imidazolyl-1)-5 méthyl-6 benzimidazolone-2

Formule (I) $A=B=T=W=C$, $R_1=6-CH_3$, $R_2=R_3=H$, $Y=(\text{méthyl-2 imidazolyl-1})-5$, $Z=OH$

Point de fusion $> 340^{\circ}C$

Exemple 113 Chlorhydrate de (méthyl-2 imidazolyl-1)-5 benzimidazolone-2

Formule (I) $A=B=T=W=C$, $R_1=R_2=R_3=H$, $Y=(\text{méthyl-2 imidazolyl-1})-5$, $Z=OH$

Point de fusion : $286-288^{\circ}C$

Exemple 114 Chlorhydrate de (méthyl-2 imidazolyl-1)-5 méthyl-3 benzimidazolone-2

Formule (I) $A=B=T=W=C$, $R_1=R_2=H$, $R_3=CH_3$, $Y=(\text{méthyl-2 imidazolyl-1})-5$, $Z=OH$

Point de fusion du chlorhydrate monohydraté : $315^{\circ}C$

Exemple 115 Chlorhydrate de diméthyl-3,6 (imidazolyl-1)-5 benzimidazolone-2

Formule (I) $A=B=T=W=C$, $R_1=6-CH_3$, $R_2=H$, $R_3=CH_3$, $Y=(\text{imidazolyl-1})-5$, $Z=OH$

Point de fusion du chlorhydrate monohydraté : $335-340^{\circ}C$.

Exemple 116 Chlorhydrate de diméthyl-3,6 (méthyl-2 imidazolyl-1)-5 benzimidazolone-2

Formule (I) $A=B=T=W=C$, $R_1=6-CH_3$, $R_2=H$, $R_3=CH_3$, $Y=(\text{méthyl-2 imidazolyl-1})-5$, $Z=OH$

Point de fusion du chlorhydrate monohydraté : $>340^{\circ}C$.

Exemple 117 Chlorhydrate de méthyl-3 (triazol-1,2,4 yl-1)-5 benzimidazolone-2

Formule (I) $A=B=T=W=C$, $R_1=R_2=H$, $R_3=CH_3$, $Y=(\text{triazol-1,2,4 yl-1})-5$, $Z=OH$

Point de fusion : $238-241^{\circ}C$.

Exemple 118 Chlorhydrate de isopropyl-3 (imidazolyl-1)-5 benzimidazolone-2

Formule (I) $A=B=T=W=C$, $R_1=R_2=H$, $R_3=iPr$, $Y=(\text{imidazolyl-1})-5$, $Z=OH$

Point de fusion : 260-265 ° C.

5

Exemple 119 Benzyl-3 (imidazolyl-1)-5 benzimidazolone-2

Formule (I) $A=B=T=W=C$, $R_1=R_2=H$, $R_3=CH_2-\emptyset$, $Y=(\text{imidazolyl-1})-5$, $Z=OH$

10

Point de fusion : 289-293 ° C.

Exemple 120 (Triazol-1,2,4 yl-1)-5 benzimidazolone-2

15

Formule (I) $A=B=T=W=C$, $R_1=R_2=R_3=H$, $Y=(\text{triazol-1,2,4 yl-1})-5$, $Z=OH$

Point de fusion : 360 ° C.

20

Exemple 121 Isopropyl-3 (imidazolyl-1)-5 méthyl-6 benzimidazolone-2

25 **Formule (I)** $A=B=T=W=C$, $R_1=6-CH_3$, $R_2=H$, $R_3=iPr$, $Y=(\text{imidazolyl-1})-5$, $Z=OH$

Point de fusion : 268 ° C.

30- Exemple 122 (imidazolyl-1)-5 Imidazo [4,5-b] pyridinone-2

Formule (I) $A=N$, $B=T=W=C$, $R_1=R_2=R_3=H$, $Y=(\text{imidazolyl-1})-5$, $Z=OH$

35

Point de fusion : 331 ° C.

Exemple 123 (imidazolyl-1)-5 benzimidazole thione-2

40

Formule (I) $R_1=R_2=R_3=H$, $Y=(\text{imidazolyl-1})-5$, $Z=SH$

45 Dissoudre 20,4 g d' amino-2 (imidazolyl-1)-4 aniline préparée à l'exemple 60 dans 800 ml d'éthanol. Ajouter goutte à goutte 9 ml de disulfure de carbone. Porter au reflux pendant 6 h. Refroidir. Filtrer le précipité puis le laver à l'éthanol. La recristallisation dans le diméthylformamide permet d'obtenir 14,5 g de (imidazolyl-1)-5 benzimidazole thione-2.

Point de fusion : 347 ° C.

Selon le mode opératoire de l'exemple 123, les composés suivants des exemples 124 à 127 ont été préparés.

50

Exemple 124 (imidazolyl-1)-5 méthyl-3 benzimidazole thione-2

55 **Formule (I)** $A=B=T=W=C$, $R_1=R_2=H$, $R_3=CH_3$, $Y=(\text{imidazolyl-1})-5$, $Z=SH$

Point de fusion : 295 ° C.

Exemple 125 (Triazol-1,2,4 yl-1)-5 benzimidazole thione-2

Formule (I) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{triazol-1,2,4 yl-1})-5$, $Z = SH$

Point de fusion : $335^{\circ} C$.

Exemple 126 (Imidazolyl-1)-5 isopropyl-3 méthyl-6 benzimidazole thione-2

Formule (I) $A = B = T = W = C$, $R_1 = 6-CH_3$, $R_2 = H$, $R_3 = iPr$, $Y = (\text{imidazolyl-1})-5$, $Z = SH$

Point de fusion : $277^{\circ} C$.

Exemple 127 (Imidazolyl-1)-5 isopropyl-3 benzimidazole thione-2

Formule (I) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = H$, $R_3 = iPr$, $Y = (\text{imidazolyl-1})-5$, $Z = SH$

Point de fusion $281^{\circ} C$.

Exemple 128 (Imidazolyl-1)-5 (méthylthio)-2 benzimidazole

Formule (I) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{imidazolyl-1})-5$, $Z = SCH_3$

A 11 g de (imidazolyl-1)-5 benzimidazole thione-2 obtenue à l'exemple 123 en suspension dans 150 ml d'éthanol, on ajoute 10 ml de NaOH 5N. Agiter 30 mn pour obtenir la dissolution totale. Additionner goutte à goutte 8,5 g de iodure de méthyle dans 30 ml d'éthanol. Laisser la réaction à température ambiante pendant 1 nuit. Concentrer sous vide, reprendre au chloroforme, décantier. La phase organique ainsi obtenue est lavée à l'eau, séchée puis concentrée sous vide pour donner une huile qui traitée à l'acétate d'éthyle/pentane conduit à des cristaux. La recristallisation dans l'acétonitrile permet d'obtenir 7,3 g d'-(imidazolyl-1)-5 (méthylthio)-2 benzimidazole.

Point de fusion : $153^{\circ} C$.

Les composés suivants des exemples 129 à 132 ont été obtenus selon le mode opératoire de l'exemple 128.

Exemple 129 (Imidazolyl-1)-5 (allylthio)-2 benzimidazole

Formule (I) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{imidazolyl-1})-5$, $Z = \text{allylthio}$

Point de fusion : $114^{\circ} C$.

Exemple 130 (Imidazolyl-1)-5 (propargylthio)-2 benzimidazole

Formule (I) $A = B = T = W = C$, $R_1 = R_2 = R_3 = H$, $Y = (\text{imidazolyl-1})-5$, $Z = \text{propargylthio}$

Point de fusion : $246^{\circ} C$.

Exemple 131 Isopropyl-3 (propargylthio)-2 (triazol-1,2,4 yl-1)-5 benzimidazole